

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 2月28日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-054716

出 願 人

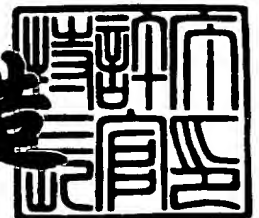
Applicant(s):

セントラル硝子株式会社

2001年 5月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3043320

【書類名】 特許願

【整理番号】 01K1078

【提出日】 平成13年 2月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C211/27

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内

 【氏名】 石井 章央

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内

 【氏名】 安本 学

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内

 【氏名】 栗山 克

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株式会社化学研究所内

 【氏名】 金井 正富

【特許出願人】

 【識別番号】 000002200

 【氏名又は名称】 セントラル硝子株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100108671

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 西 義之

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013837

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

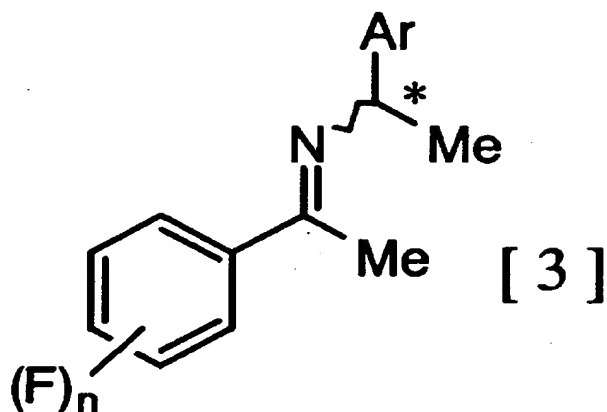
【書類名】 明 細 書

【発明の名称】 光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンの製造方法

【特許請求の範囲】

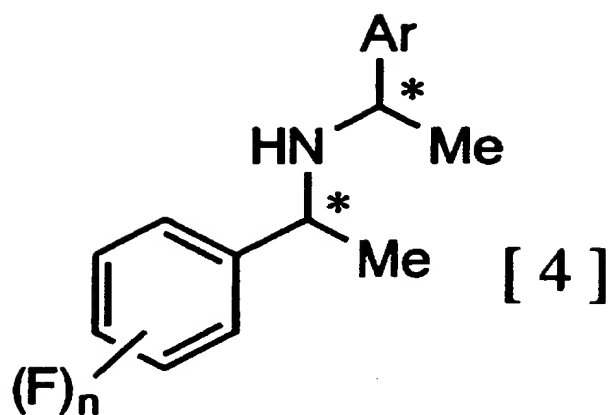
【請求項 1】 一般式 [3]

【化 1】



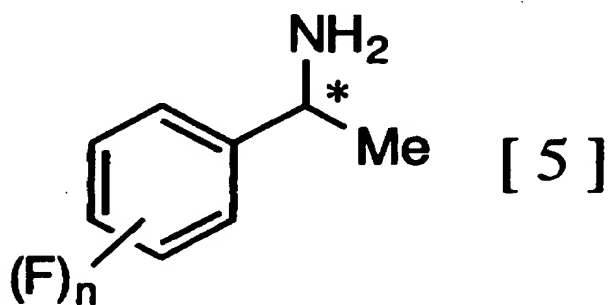
〔式中、 n は 1 から 5 を表し、任意の置換位置をとる。但し、 n が 1 でオルト位を除く。 Ar はフェニル基、または 1 もしくは 2 - ナフチル基を表し、 $*$ は不斉炭素を表す〕で示される光学活性イミンをヒドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、一般式 [4]

【化 2】



〔式中、 n は1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、 n が1でオルト位を除く。Arはフェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンを40℃以上の加温下、金属換算で0.5重量%以下のVIII族の金属触媒を用いて、2MPa以下の水素雰囲気下で加水素分解することにより、一般式〔5〕

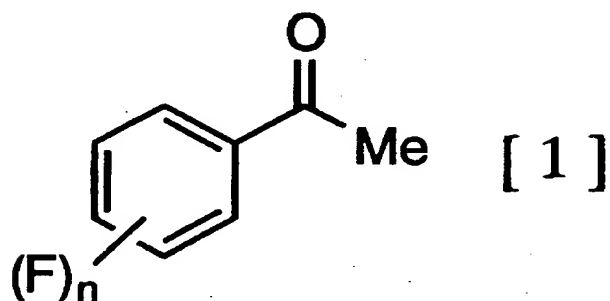
【化 3】



〔式中、 n は 1 から 5 を表し、任意の置換位置をとる。但し、 n が 1 でオルト位を除く。* は不斉炭素を表す〕で示される光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンを製造する方法。

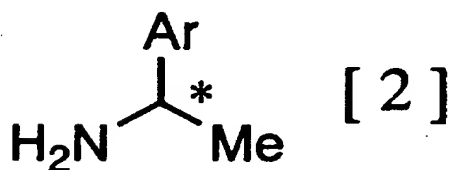
【請求項 2】 請求項 1 に記載した一般式〔3〕で示される光学活性イミンが、一般式〔1〕

〔化 4〕



〔式中、 n は 1 から 5 を表し、任意の置換位置をとる。但し、 n が 1 でオルト位を除く〕で示されるフルオロフェニルメチルケトンと、一般式〔2〕

〔化 5〕

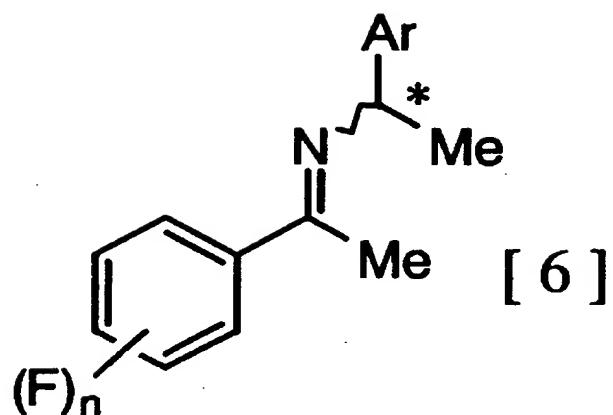


〔式中、 Ar はフェニル基、または 1 もしくは 2 - ナフチル基を表し、* は不斉炭素を表す〕で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンである請求項 1 に記載した製造方法。

【請求項 3】 一般式〔3〕、〔4〕、〔5〕、または〔2〕で示される化合物の立体化学が、 R 体または S 体である請求項 1 または 2 に記載した製造方法。

【請求項 4】 一般式〔6〕

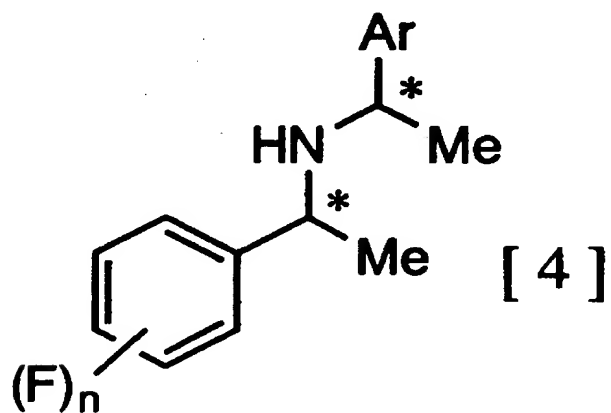
【化 6】



〔式中、 n は1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、 n が1でオルト位およびパラ位を除く。Arはフェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性イミン。

【請求項 5】 一般式〔4〕

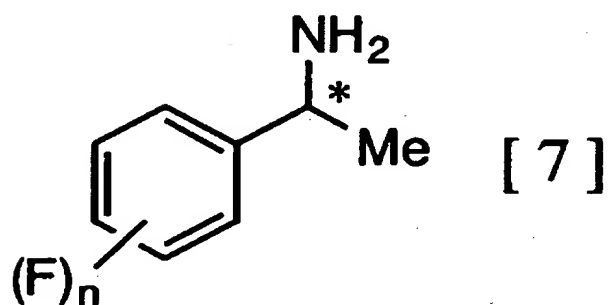
【化 7】



〔式中、n は 1 から 5 を表し、任意の置換位置をとる。但し、n が 1 でオルト位を除く。Ar はフェニル基、または 1 もしくは 2 - ナフチル基を表し、* は不斉炭素を表す〕で示される光学活性二級アミン。

【請求項 6】 一般式〔7〕

【化 8】



〔式中、n は 1 から 5 を表し、任意の置換位置をとる。但し、n が 1 でオルト位およびパラ位を除く。* は不斉炭素を表す〕で示される光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミン。

【請求項 7】 一般式〔6〕、〔4〕、または〔7〕で示される化合物の立体化学が、R 体または S 体である請求項 4、5、または 6 に記載した化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンは、医薬および農薬の重要中間体である。

【0003】

光学活性パラフルオロ体 (4 - フルオロ体) の製造方法については、Tetrahedron, 56, 6651-6655 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1339-1348 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 95-99 (1978)において、それぞれ (S) -3',4'-methylenedioxy mandelic acid、(S)-2-naphthylglycolic acid、(+)-tartaric acid による光学分割が報告されている。これ以外の化合物の光学活性体の合成法は報告されていない。ラセミ体の光学分割では化学収率が理論上 50 % を越えることがなく、不要な光学異性体は廃棄するか、またはラセミ化させる必要があり、工業的製法として効率の良いものではなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の技術的背景として、光学活性 N - (アルキルベンジリデン) - α - メチルベンジルアミン類の不斉還元と、それに引き続く加水素分解がある。

【0005】

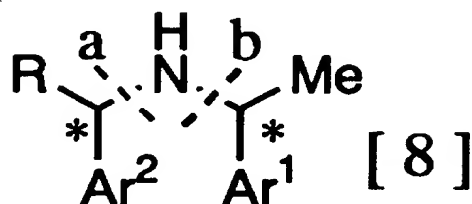
初めに、前者の不斉還元について述べる。このタイプのジアステレオ面選択的な 1、3 - 不斉還元の研究は比較的多く行われているが、本発明で対象とする一般式 [3] で示される光学活性イミンを不斉還元する例は報告されておらず、ハイドライド還元剤を用いる不斉還元において、フッ素の置換位置および置換基数 (n) がジアステレオ面選択性に与える影響は全く予想できず、対応する光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンの工業的製法として効率の良いものであるか否かについては不明であった。関連する技術として、J. Fluorine Chem., 49, 67-73 (1990)では、一般式 [3] の n が 1 でオルト位の光学活性イミンをラネーニッケル触媒存在下、水素雰囲気下で不斉還元する例が報告されているが、そのジアステレオ面選択性は 37 % d e と極端に低く、効率の良い工業的製法ではなかった。

【0006】

次に、後者の加水素分解について述べる。前述の不斉還元で得られる生成物は、一般式 [8]

【0007】

【化9】



【0008】

〔式中、Rはアルキル基を表し、 Ar^1 および Ar^2 はアリール基を表し、*は不斉炭素を表す〕で示されるように、窒素原子に対して二つの同様な α -アルキルアラキル基を持つことになり、一般的なキラル補助基の除去方法である加水素分解では、キラル補助基側 (b) だけを選択的に切断することができず、これら一連の技術は一般的な光学活性 α -アルキルベンジルアミン類の不斉合成法としては採用され難いものであった。特に、本発明で対象とする一般式 [4] で示される光学活性二級アミンはアルキル基が共にメチル基であるため、切断箇所における立体的な嵩高さは殆ど同じである。このような場合、アリール基上の置換基の立体的または電子的な効果を利用して選択的に切断しなければならない。例えば、DE3819438とTetrahedron Lett., 30, 317-320 (1989)には、メトキシ基等の電子供与性基を複数もつ Ar^2 (上記の一般式 [8] において、Rはメチル基、 Ar^1 はフェニル基、立体化学はSS) の場合、キラル補助基側 (b) で完全な位置選択性で切断が起こることが報告されている (切断位置での選択性 (a : b) は0 : 100)。また、上記の特許 (DE3819438) とJ. Fluorine Chem., 49, 67-73 (1990)には、塩素またはフッ素の電子求引性基をオルト位 (2位) にもつ Ar^2 (上記の一般式 [8] において、Rはメチル基、 Ar^1 はフェニル基、立体化学はSS) の場合についても報告されており、この場合もキラル補助基側 (b) で選択的に切断が起こることが報告されている。しかしながら、オルト-フル

オロ体（2-フルオロ体）をパラジウム／活性炭触媒の存在下、ギ酸アンモニウムで加水素分解する条件では、その切断位置での選択性（a : b）は、上記の電子供与性基をもつ Ar^2 の場合に比べ 11 : 89 と低下し、目的とする光学活性 1-（オルト-フルオロフェニル）エチルアミンを高い化学純度で得るためには副生する（S）- α -メチルベンジルアミンをカラムクロマトグラフィーにより分離する必要があるが、工業的製法として効率の良いものではなかった。また、該加水素分解をパラジウム／活性炭触媒の存在下、水素雰囲気下で行う反応例も示されているが、開示された反応条件では、パラジウム金属の使用量が 2 重量% と極めて多く、水素圧も 180 bar と極めて高く、工業的製法として採用可能な反応条件ではなかった。本発明で対象とする一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンの加水素分解は報告されておらず、フッ素の置換位置および置換基数（n）が切断位置での選択性（a : b）に与える影響は予想できず、また、工業的製法として採用可能な反応条件で対応する光学活性 1-（フルオロフェニル）エチルアミンに効率良く変換できるか否かについても不明であった。オルト位（2 位）は切断位置に最も近接しており、立体的または電子的な影響を最も与え易い置換位置であるにも拘わらず、工業的製法として採用可能な加水素分解の条件では、オルト-フルオロ体（2-フルオロ体）の切断位置での選択性（a : b）は低く、このことを考慮すると、フッ素の置換位置が切断位置から離れるに従い、選択性がさらに低下することが予想された。特に、本発明で対象とする一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンの内、n が 1 でメタ位またはパラ位の化合物では切断位置での選択性（a : b）が殆ど期待できず、対応する光学活性 1-（フルオロフェニル）エチルアミンの工業的製法として効率の良いものであるか否かについては不明であった。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、フルオロフェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンをハイドライド還元剤、特に水素化ホウ素ナトリウムを用いて不斉還元することにより、高いジアステレオ面選択性で光学活性二級アミ

ンが得られ、該光学活性二級アミンの加水素分解を加温下で行うことにより、金属触媒の使用量と水素圧を著しく低下でき、且つ完全な切断位置での選択性で反応が進行することを明らかにした。具体的には、40℃以上の加温下、金属換算で0.5重量%以下のVIII族の金属触媒、特にパラジウム触媒を用いて、2MPa以下の水素雰囲気下で加水素分解することにより、光学活性1-(フルオロフェニル)エチルアミンが高い光学純度で且つ高い化学純度で収率良く製造できることを見出した。

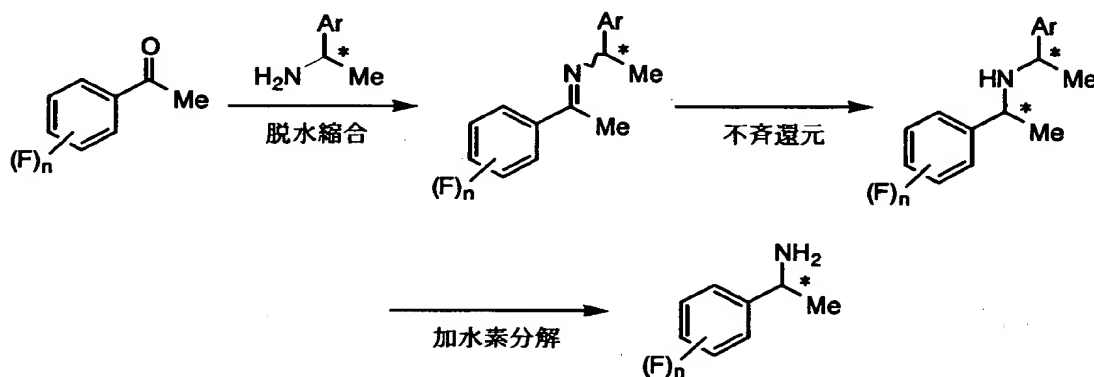
【0010】

本発明の方法は、次のスキーム1で表される。

【0011】

【化10】

スキーム1

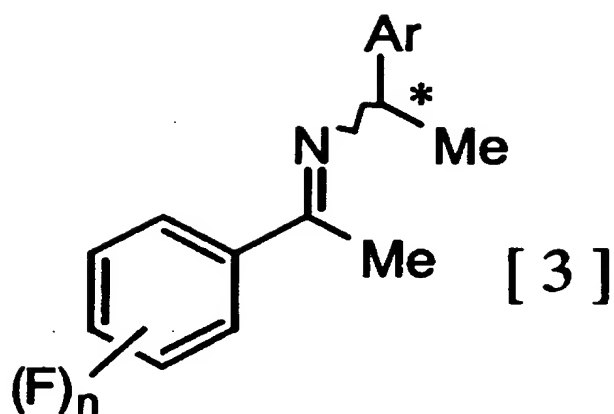


【0012】

すなわち、本発明は、一般式[3]

【0013】

【化 1 1】

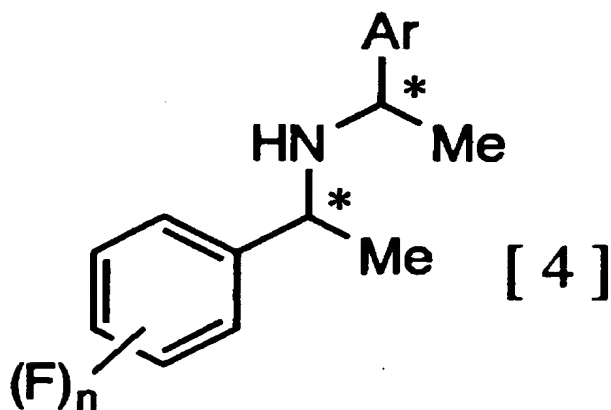


【0014】

〔式中、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、nが1でオルト位を除く。Arはフェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性イミンをヒドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、一般式〔4〕

【0015】

【化 1 2】

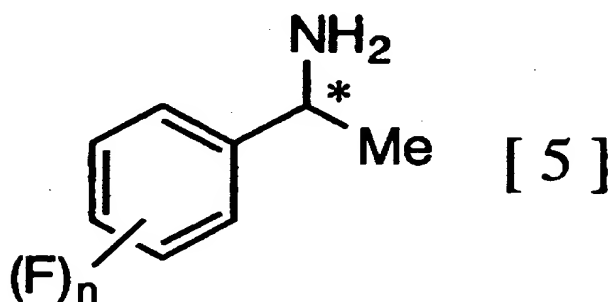


【0016】

〔式中、 n は1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、 n が1でオルト位を除く。 Ar はフェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンを40℃以上の加温下、金属換算で0.5重量%以下のVIII族の金属触媒を用いて、2MPa以下の水素雰囲気下で加水素分解することにより、一般式〔5〕

【0017】

【化13】



【0018】

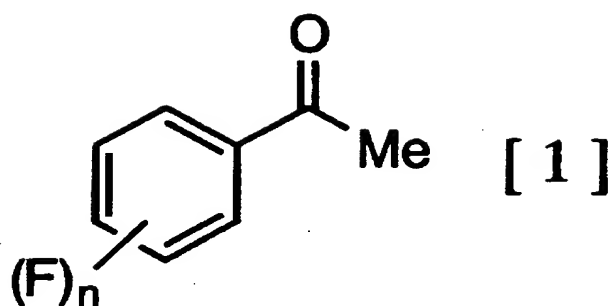
〔式中、 n は1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、 n が1でオルト位を除く。*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性1-(フルオロフェニル)エチルアミンを製造する方法である。

【0019】

また、本発明は、一般式〔3〕で示される光学活性イミンが、一般式〔1〕

【0020】

【化 14】

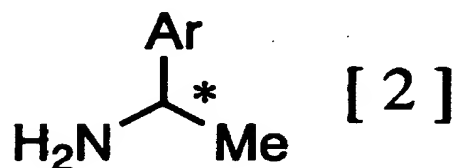


【0021】

〔式中、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、nが1でオルト位を除く〕で示されるフルオロフェニルメチルケトンと、一般式〔2〕

【0022】

【化 15】



【0023】

〔式中、Arはフェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンである上記の製造方法である。

【0024】

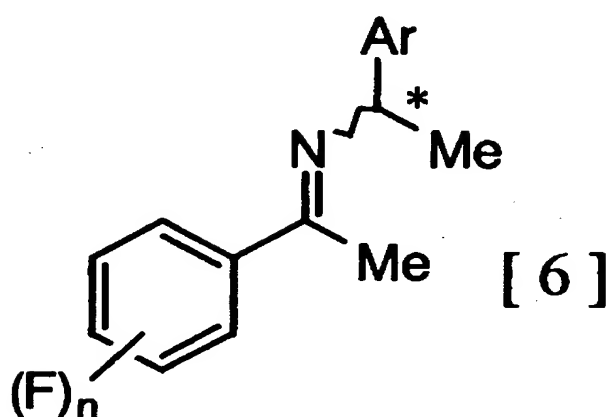
また、本発明は、一般式〔3〕、〔4〕、〔5〕、または〔2〕で示される化合物の立体化学が、R体またはS体である上記の製造方法である。

【0025】

また、本発明は、一般式〔6〕

【0026】

【化16】



【0027】

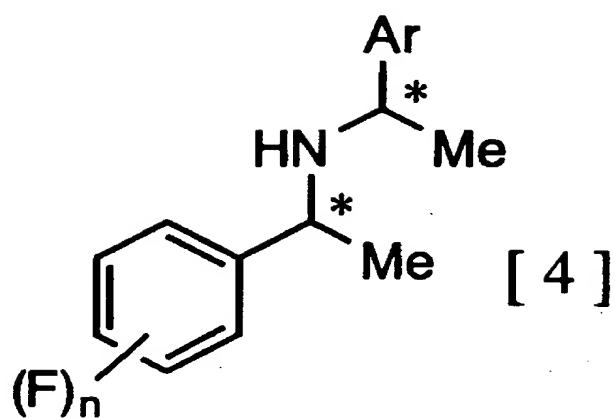
〔式中、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、nが1でオルト位およびパラ位を除く。Arはフェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性イミンである。

【0028】

また、本発明は、一般式〔4〕

【0029】

【化 17】



【0030】

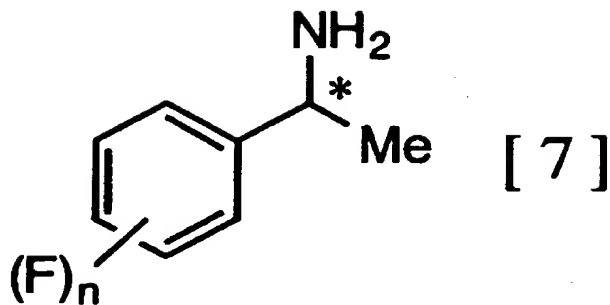
[式中、nは1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、nが1でオルト位を除く。Arはフェニル基、または1もしくは2-ナフチル基を表し、*は不斉炭素を表す]で示される光学活性二級アミンである。

【0031】

また、本発明は、一般式 [7]

【0032】

【化 18】



【0033】

〔式中、 n は1から5を表し、任意の置換位置をとる。但し、 n が1でオルト位およびパラ位を除く。*は不斉炭素を表す〕で示される光学活性1-(フルオロフェニル)エチルアミンである。

【0034】

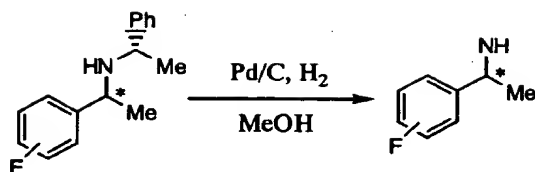
また、本発明は、一般式〔6〕、〔4〕、または〔7〕で示される化合物の立体化学が、R体またはS体である上記の化合物である。

【0035】

本加水素分解において加温条件が金属触媒の使用量や水素圧よりも重要なファクターであることを参考例1、2、および実施例6、7、8で明らかにした。これらの結果を次の表-1にまとめた（run 2、3、4、5、6は、それぞれ、参考例1、2、実施例6、実施例7、実施例8の結果に対応）。

【0036】

【表 1】



run	sub. (a. c. ^{2*})	M (mol/l)	Pd/C (wt.% as Pd)	H ₂ (MPa)	temp. (°C)	additive (ratio vs. MeOH)	time (h)	conv. (%) (a : b ^{4*})
1*	o-F体 (S)	0.01	2	18	25	AcOH (1/3)	-	94 ^{5*} (-)
2	p-F体 (S,R mixture) ^{3*}	0.01	2	7 → 3	25	AcOH (1/3)	21	43 (1 : 99)
3	p-F体 (S,R mixture) ^{3*}	0.01	2	7 → 5.5	25	AcOH (1/3)	21	72 (1 : 99)
4	p-F体 (S,R mixture) ^{3*}	1	0.123	0.5	60	non	21	73 (1 : 99)
5	p-F体 (S,R mixture) ^{3*}	1	0.05	0.5	100	non	21	84 (1 : 99)
6	p-F体 (S,R mixture) ^{3*}	1	0.075	0.8	60	non	21	72 (1 : 99)

DE3819438の実施例, ^{2} absolute configuration, ^{3*}S : R = 93 : 7, ^{4*}切断位置での選択性, ^{5*}収率

【 0 0 3 7 】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンの製造方法について詳細に説明する。

【 0 0 3 8 】

本発明の製造方法は、フルオロフェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより光学活性イミンを製造する過程（第一過程）、該光学活性イミンをハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより光学活性二級アミンを製造する過程（第二過程）および該光学活性二級アミンを 40℃以上の加温下、金属換算で 0.5 重量%以下のVIII族の金属触媒を用いて、2 MPa 以下の水素雰囲気下で加水素分解することにより光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンを製造する過程（第三過程）の三過程よりなる。

【 0 0 3 9 】

本発明の第一過程において、一般式 [3] で示される光学活性イミンを以下の

方法により工業的に効率良く製造することができる。

【0040】

すなわち、一般式〔1〕で示されるフルオロフェニルメチルケトンと一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより製造することができる。

【0041】

一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンとしては、1-フェニルエチルアミン、1-1'-ナフチルエチルアミン、1-2'-ナフチルエチルアミンが挙げられる。その中でも、1-フェニルエチルアミンおよび1-2'-ナフチルエチルアミンが好ましく、特に、1-フェニルエチルアミンがより好ましい。また、該光学活性一級アミンにはR体またはS体が存在するため、それから誘導される一般式〔3〕で示される光学活性イミンにもR体またはS体が存在するが、これらの鏡像体は目的とする生成物の絶対配置に応じて適宜使い分ければよい。

【0042】

一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンの使用量は、通常は一般式〔1〕で示されるフルオロフェニルメチルケトンに対して、1モル当量以上使用すればよく、1～10モル当量が好ましく、特に、1～5モル当量がより好ましい。

【0043】

本反応は、一般式〔1〕で示されるフルオロフェニルメチルケトンと一般式〔2〕で示される光学活性一級アミンの脱水縮合であるため、酸性条件下、副生する水を除きながら反応を行う。好ましくは、水と混和せず、水よりも比重が小さく、水と共沸する溶媒を用いて、還流条件下、ディーン・スターク管で副生する水を除く。

【0044】

使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンおよびメシチレン等の芳香族炭化水素系が好ましく、特に、トルエンがより好ましい。これらの溶媒は、単独または組み合わせて用いることができる。

【0045】

溶媒の使用量は、理論的に副生する水の量を共沸除去できるだけの溶媒量を必

要とするが、ディーン・スターク管を用いることにより使用量を極端に減らすことができる。

【0046】

使用される酸触媒としては、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸、塩酸、硫酸、リン酸、塩化亜鉛、四塩化チタン等の無機酸が挙げられる。その中でも、p-トルエンスルホン酸、硫酸および塩化亜鉛が好ましく、特に、p-トルエンスルホン酸および塩化亜鉛がより好ましい。

【0047】

酸触媒の使用量は、一般式〔1〕で示されるフルオロフェニルメチルケトンに対して、触媒量使用すればよく、0.001～0.9モル当量が好ましく、特に、0.005～0.5モル当量がより好ましい。

【0048】

温度条件は、使用する溶媒と水の共沸温度から溶媒の沸点までの範囲で行なうことができ、特に、使用する溶媒の沸点付近がより好ましい。

【0049】

第一過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行い、目的の一般式〔3〕で示される光学活性イミンを高い化学純度で得ることができる。

【0050】

また、本発明の第二過程において、一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを以下の方法により工業的に効率良く製造することができる。

【0051】

すなわち、第一過程で製造した一般式〔3〕で示される光学活性イミンをハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより製造することができる。

【0052】

ハイドライド還元剤としては、 $(i-Bu)_2AlH$ 、 $(i-Bu)_3Al$ 、 $[2,6-(t-Bu)_2-4-Me]Al(i-Bu)_2$ 、 $LiAlH_4$ 、 $LiAl$

$\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$, $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 等のアルミニウムハイドライド系、ジボラン、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{NMe}_3$ 、9-BBN、 NaBH_4 、 $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ 、 LiBH_4 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ 、 Lin-BuBH_3 、 $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 、 Et_4NBH_4 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_3\text{CN}$ 、 $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{Li}(s\text{-Bu})_3\text{BH}$ 、 $\text{K}(s\text{-Bu})_3\text{BH}$ 、 LiSi_3BH 、 KSi_3BH 、 LiEt_3BH 、 KPh_3BH 、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{CuBH}_4$ 、 ThxBH_2 、 Si_2BH 、カテコールボラン、 IpcBH_2 、 Ipc_2BH 等のホウ素ハイドライド系、 Et_3SiH 、 PhMe_2SiH 、 Ph_2SiH_2 、 $\text{PhSiH}_3\text{-Mo}(\text{CO})_6$ 等のケイ素ハイドライド系等が挙げられる。その中でも、 LiAlH_4 、ジボラン、 NaBH_4 および LiBH_4 が好ましく、特に、 LiAlH_4 および NaBH_4 がより好ましい。これらのハイドライド還元剤は、各種の無機塩の存在下、用いることもできる。

【0053】

ハイドライド還元剤の使用量は、通常は一般式 [3] で示される光学活性イミンに対して、0.25モル当量以上使用すればよく、0.25～10モル当量が好ましく、特に、0.25～7モル当量がより好ましい。

【0054】

使用される溶媒としては、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*c*-ヘキサン、*n*-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール等のアルコール系、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸系等が挙げられる。その中でも、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、メタノール、エタノール、*i*-プロパノールが好ましく、特に、テトラヒドロフラン、メタノール、エ

タノール、i-プロパノールがより好ましい。これらの溶媒は、単独または組み合わせて用いることができる。

【 0 0 5 5 】

温度範囲は、 $-100 \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、 $-80 \sim 80^{\circ}\text{C}$ が好ましく、特に、 $-60 \sim 60^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

【 0 0 5 6 】

第二過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行い、目的の一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを高い化学純度で得ることができる。

【 0 0 5 7 】

また、本発明の第三過程において、一般式〔5〕で示される光学活性1-（フルオロフェニル）エチルアミンを以下の方法により工業的に効率良く製造することができる。

【 0 0 5 8 】

すなわち、第二過程で製造した一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンを 40°C 以上の加温下、金属換算で0.5重量%以下のVIII族の金属触媒を用いて、2MPa以下の水素雰囲気下で加水素分解することにより製造することができる。

【 0 0 5 9 】

VIII族の金属触媒としては、酸化白金、白金／活性炭、白金黒等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル、白金付きラネーニッケル等のニッケル触媒、ラネーコバルト等のコバルト触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム／活性炭等のルテニウム触媒、ロジウム／活性炭、ロジウム／アルミナ、ロジウム-酸化白金等のロジウム触媒、イリジウム黒等のイリジウム触媒、パラジウム／活性炭、水酸化パラジウム、パラジウム黒、パラジウム／硫酸バリウム、パラジウム／炭酸ストロンチウム、パラジウム／炭酸カルシウム、パラジウム／炭酸カルシウム-二酢酸鉛、パラジウム／硫酸バリウム-キノリン、パラジウム／アルミナ、パラジウムスポンジ、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウムアセチルアセトナー

ト、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロ［ビス（トリフェニルホスフィン）］パラジウム、ジクロロ［ビス（ジフェニルホスフィノ）メタン］パラジウム、ジクロロ［ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム、ジクロロ［1、3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン］パラジウム、ジクロロ［1、4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム、ジクロロ（1、5-シクロオクタジエン）パラジウム、ジクロロ［ビス（ベンゾニトリル）］パラジウム、ジクロロ［ビス（アセトニトリル）］パラジウム、酢酸［ビス（トリフェニルホスフィン）］パラジウム等のパラジウム触媒等が挙げられる。その中でも、白金触媒、ロジウム触媒およびパラジウム触媒が好ましく、特に、白金／活性炭、ロジウム／活性炭およびパラジウム／活性炭がより好ましい。これらの触媒は、単独または組み合わせて用いることができる。金属を担体に担持させた触媒を用いる場合、その担持量は、0.1～50重量％であり、0.5～30重量％が好ましく、特に、1～20重量％がより好ましい。また、取り扱いの安全性を高めるために、または金属表面の酸化を防ぐために、水、鉱油等にかからませたものを使うこともできる。

【0060】

VIII族の金属触媒の使用量は、通常は一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンに対して、金属換算で0.5重量％以下であり、0.001～0.4重量％が好ましく、特に、0.005～0.3重量％がより好ましい。

【0061】

水素の使用量は、通常は一般式〔4〕で示される光学活性二級アミンに対して、1モル当量以上使用すればよいが、通常は反応系を水素雰囲気下で行うため大過剰使用する。

【0062】

水素圧は、2MPa以下であり、0.01～1.5MPaが好ましく、特に、0.05～1MPaがより好ましい。

【0063】

使用される溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、n-

ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル系、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール等のアルコール系、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸系、塩酸、硫酸、臭化水素酸、*p*-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の酸性水溶液、水等が挙げられる。その中でも、トルエン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、*i*-プロパノール、酢酸、塩酸水溶液が好ましく、特に、メタノール、エタノール、*i*-プロパノール、塩酸水溶液がより好ましい。これらの溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

【0064】

温度範囲は、40℃以上であり、40～200℃が好ましく、特に、40～150℃がより好ましい。

【0065】

第三過程の後処理においては、反応終了後、通常の後処理操作を行うことにより、粗生成物を得ることができる。粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製操作を行い、目的の一般式〔5〕で示される光学活性1-(フルオロフェニル)エチルアミンを高い化学純度で得ることができる。

【0066】

【実施例】 以下、実施例により、本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0067】

実施例に示した変換率、切断位置での選択性 (*a* : *b*)、ジアステレオマー比および光学純度は、キラルGC (CP-Chirasil-Dex CB) により決定した。

【0068】

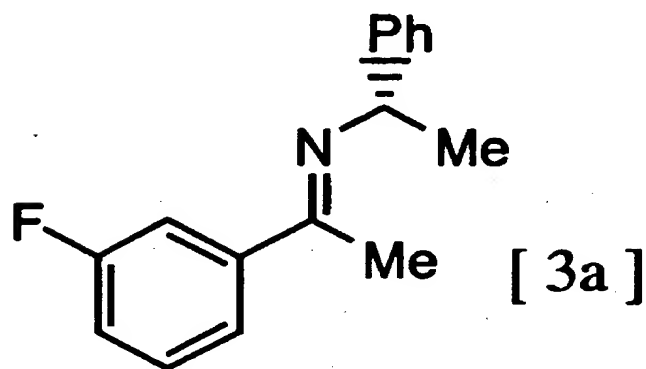
【実施例1】 メターフルオロ体／脱水縮合

トルエン 29 ml に、メターフルオロフェニルメチルケトン 4.00 g (2

8.96 mmol, 1 eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 3.86 g (31.85 mmol, 1.10 eq) と塩化亜鉛 0.12 g (0.88 mmol, 0.03 eq) を溶解し、15 時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を 5% 水酸化ナトリウム水溶液で 1 回、1.5 N 塩化アンモニウム水溶液で 3 回、水で 1 回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0069】

【化19】



【0070】

で示される光学活性イミン (3a) の粗生成物 7.46 g を得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、100%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (TMS, CDCl_3) : 1.53 (d, 6.6 Hz, 3H)、2.25 (s, 3H)、4.83 (q, 6.6 Hz, 1H)、7.00–7.65 (Ar-H, 9H)。

【0071】

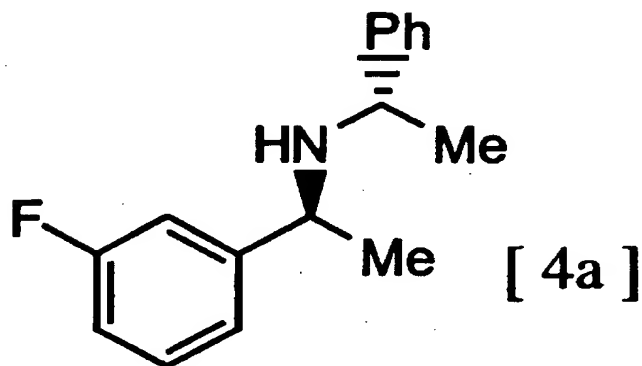
【実施例2】 メターフルオロ体／不斉還元

メタノール 22 ml に、実施例1で製造した光学活性イミン (3a) の粗生成物 7.46 g (28.96 mmol, 1 eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 1.10 g (29.08 mmol, 1.00 eq) を加

え、同温度で6時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0072】

【化20】



【0073】

で示される光学活性二級アミン(4a)の粗生成物7.08gを得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、SS:SR=86:14であった。

SSの $^1\text{H-NMR}$ (TMS、 CDCl_3) : 1.25 (d、6.8Hz、3H)、1.28 (d、6.8Hz、3H)、1.57 (br、1H)、3.40-3.55 (m、2H)、6.80-7.45 (Ar-H、9H)。

SRの $^1\text{H-NMR}$ (TMS、 CDCl_3) : 1.33 (d、6.8Hz、3H)、1.35 (d、6.8Hz、3H)、1.57 (br、1H)、3.70-3.80 (m、2H)、6.80-7.45 (Ar-H、9H)。

【0074】

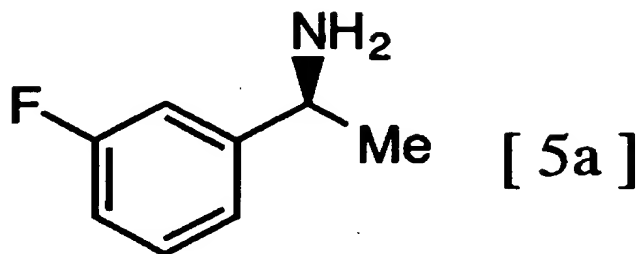
【実施例3】 メターフルオロ体／加水素分解

メタノール 1.5ml に、実施例2で製造した光学活性二級アミン(4a)の粗生成物 375mg (1.54mmol) と5%パラジウム／活性炭(50

重量%含水) 6.9 mg (Pdとして0.05重量%)を加え、水素圧を0.5 MPaに設定し、60℃で21時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0075】

【化21】



【0076】

で示される (S)-1-(メターフルオロフェニル)エチルアミン (5a) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ58%、a : b = 0 : 100、72% ee であった。

$^1\text{H-NMR}$ (TMS, CDCl_3) : 1.40 (d, 6.6 Hz, 3H)、2.80 (br, 2H)、4.10 (q, 6.6 Hz, 1H)、6.86-7.42 (Ar-H, 4H) .

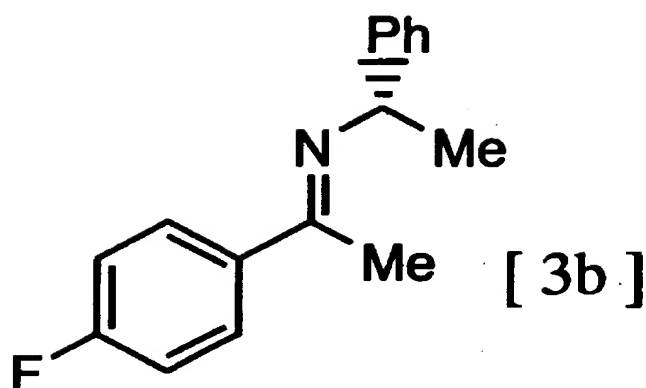
【0077】

【実施例4】 パラーフルオロ体/脱水縮合

トルエン 145 ml に、パラーフルオロフェニルメチルケトン 20.00 g (144.78 mmol, 1 eq)、(S)-1-フェニルエチルアミン 19.30 g (159.27 mmol, 1.10 eq) と塩化亜鉛 0.60 g (4.40 mmol, 0.03 eq) を溶解し、19時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を5%水酸化ナトリウム水溶液で1回、1.5N塩化アンモニウム水溶液で3回、水で1回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0078】

【化22】



【0079】

で示される光学活性イミン (3b) の粗生成物 35.00 g を得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、98%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (TMS, CDCl_3) : 1.53 (d, 6.6 Hz, 3H)、2.25 (s, 3H)、4.82 (q, 6.6 Hz, 1H)、7.00–7.50 (Ar-H, 7H)、7.80–7.90 (Ar-H, 2H)。

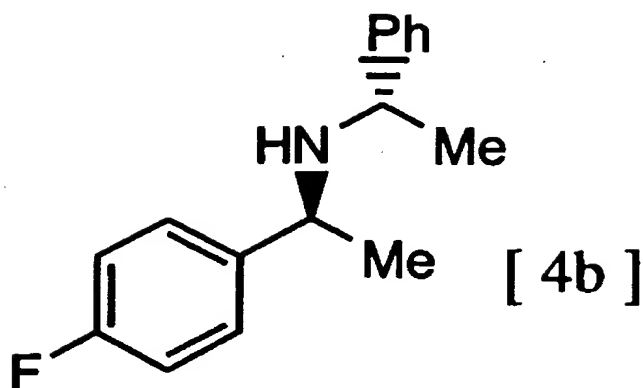
【0080】

【実施例5】 パラーフルオロ体／不斉還元

メタノール 120 ml に、実施例4で製造した光学活性イミン (3b) の粗生成物 35.00 g (144.78 mmol, 1 eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 5.50 g (145.39 mmol, 1.00 eq) を加え、同温度で5時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0081】

【化 23】



【0082】

で示される光学活性二級アミン (4b) の粗生成物 35.34 g を得た。粗生成物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、SS:SR=93:7であった。

SSの ^1H -NMR (TMS, CDCl_3) : 1.24 (d, 6.4 Hz, 3H)、1.27 (d, 6.4 Hz, 3H)、1.60 (br, 1H)、3.45 (q, 6.4 Hz, 1H)、3.49 (q, 6.4 Hz, 1H)、6.90-7.50 (Ar-H, 9H)。

SRの ^1H -NMR (TMS, CDCl_3) : 1.32 (d, 6.8 Hz, 3H)、1.35 (d, 6.8 Hz, 3H)、1.60 (br, 1H)、3.74 (q, 6.8 Hz, 2H)、6.90-7.50 (Ar-H, 9H)。

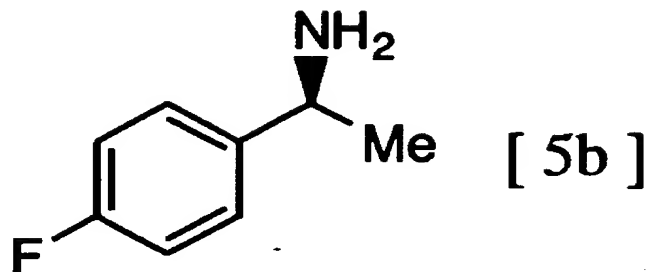
【0083】

〔実施例6〕 パラーフルオロ体／加水素分解 (表-1、run 4に対応)

メタノール 1.5 ml に、実施例5で製造した光学活性二級アミン (4b) の粗生成物 367 mg (1.51 mmol) と5%パラジウム／活性炭 (50重量%含水) 18.0 mg (Pdとして0.123重量%) を加え、水素圧を0.5 MPa に設定し、60℃で21時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0084】

【化24】



【0085】

で示される (S) - 1 - (パラフルオロフェニル) エチルアミン (5b) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ73%、a : b = 1 : 99、86% eeであった。

$^1\text{H-NMR}$ (TMS、 CDCl_3) : 1.39 (d、6.6 Hz、3H)、2.10 (br、2H)、4.11 (q、6.6 Hz、1H)、7.12-7.38 (Ar-H、4H)。

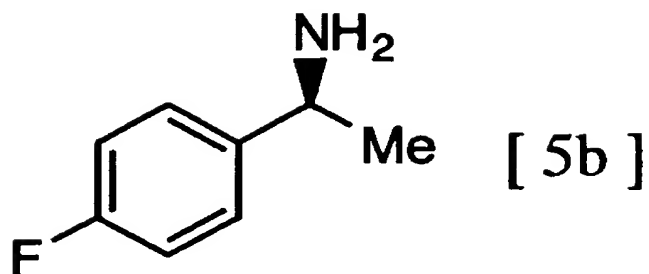
【0086】

【実施例7】 パラフルオロ体／加水素分解 (表-1、run 5に対応)

メタノール 1.5 ml に、実施例5で製造した光学活性二級アミン (4b) の粗生成物 365 mg (1.50 mmol) と5%パラジウム／活性炭 (50重量%含水) 7.3 mg (Pdとして0.05重量%) を加え、水素圧を0.5 MPa に設定し、100℃で21時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0087】

【化 25】



【0088】

で示される (S) - 1 - (パラフルオロフェニル) エチルアミン (5b) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ84%、a : b = 1 : 99、86% eeであった。

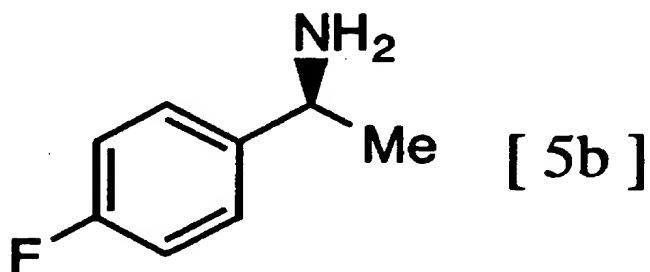
【0089】

【実施例8】 パラフルオロ体／加水素分解 (表-1、run 6に対応)

メタノール 1.5 ml に、実施例5で製造した光学活性二級アミン (4b) の粗生成物 365 mg (1.50 mmol) と5%パラジウム／活性炭 (50重量%含水) 11.0 mg (Pdとして0.075重量%) を加え、水素圧を0.8 MPaに設定し、60℃で21時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0090】

【化 26】



【0091】

で示される (S) - 1 - (パラフルオロフェニル) エチルアミン (5b) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ72%、a : b = 1 : 99、86% eeであった。

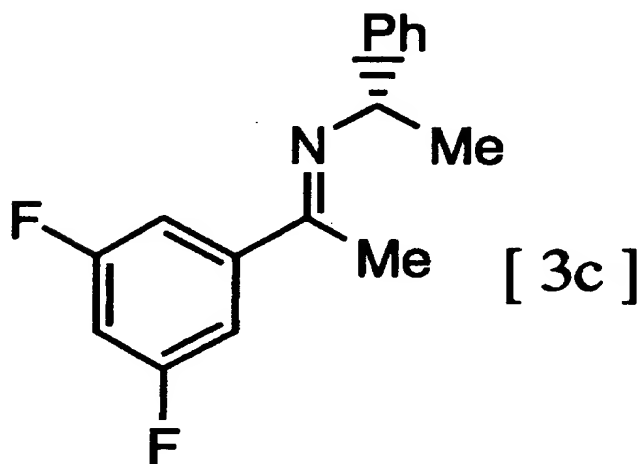
【0092】

[実施例9] 3, 5-ジフルオロ体/脱水縮合

トルエン 19 ml に、3, 5-ジフルオロフェニルメチルケトン 2.99 g (19.16 mmol, 1 eq)、(S) - 1 - フェニルエチルアミン 2.57 g (21.19 mmol, 1.11 eq) と塩化亜鉛 0.08 g (0.58 mmol, 0.03 eq) を溶解し、16時間加熱還流し、副生する水をディーン・スターク管で除いた。反応終了液を5%水酸化ナトリウム水溶液で1回、1.5N塩化アンモニウム水溶液で3回、水で1回洗浄した。回収有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0093】

【化27】



【0094】

で示される光学活性イミン(3c)の粗生成物 4.98 gを得た。粗生成物の変換率は、キラルGCにより決定し、100%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (TMS, CDCl_3) : 1.52 (d, 6.6 Hz, 3H)、2.23 (s, 3H)、4.82 (q, 6.6 Hz, 1H)、6.77–6.86 (Ar-H, 1H)、7.12–7.48 (Ar-H, 7H)。

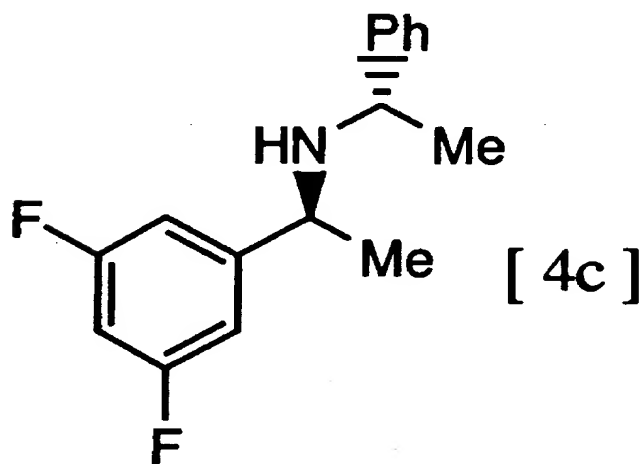
【0095】

[実施例10] 3, 5-ジフルオロ体/不斉還元

メタノール 16 ml に、実施例9で製造した光学活性イミン(3c)の粗生成物 4.98 g (19.16 mmol, 1 eq) を溶解し、0℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム 0.73 g (19.30 mmol, 1.01 eq) を加え、同温度で3時間撹拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて反応を終了させ、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、トルエンで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0096】

【化28】



【0097】

で示される光学活性二級アミン(4c)の粗生成物 4.94 gを得た。粗生成

物の変換率とジアステレオマー比は、キラルGCにより決定し、それぞれ100%、SS:SR=87:13であった。

SSの $^1\text{H-NMR}$ (TMS、 CDCl_3) : 1.22 (d、6.8 Hz、3H)、1.28 (d、6.8 Hz、3H)、1.52 (br、1H)、3.48 (q、6.8 Hz、2H)、6.58–6.83 (Ar-H、3H)、7.12–7.37 (Ar-H、5H)。

SRの $^1\text{H-NMR}$ (TMS、 CDCl_3) : 1.31 (d、6.6 Hz、3H)、1.35 (d、6.6 Hz、3H)、1.52 (br、1H)、3.73 (q、6.6 Hz、1H)、3.76 (q、6.6 Hz、1H)、6.58–6.83 (Ar-H、3H)、7.12–7.37 (Ar-H、5H)。

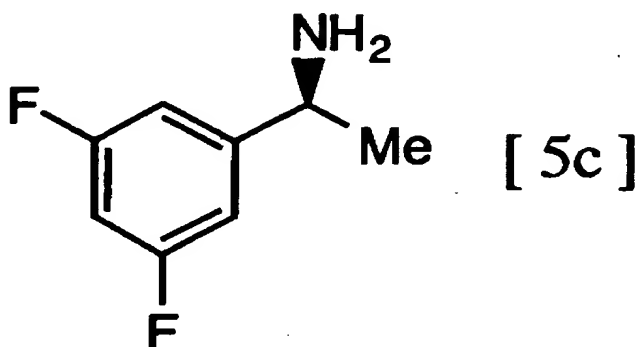
【0098】

[実施例11] 3, 5-ジフルオロ体/加水素分解

メタノール 1.5 ml に、実施例10で製造した光学活性二級アミン (4c) の粗生成物 394 mg (1.51 mmol) と5%パラジウム/活性炭 (50重量%含水) 7.8 mg (Pdとして0.05重量%) を加え、水素圧を0.5 MPa に設定し、60℃で21時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0099】

【化29】



【0100】

で示される (S) - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) エチルアミン (5c)

の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ79%、a : b = 0 : 100、74% eeであった。

$^1\text{H-NMR}$ (TMS, CDCl_3) : 1.38 (d, 6.6 Hz, 3H)、2.60 (br, 2H)、4.09 (q, 6.6 Hz, 1H)、6.60–7.00 (Ar-H, 3H)。

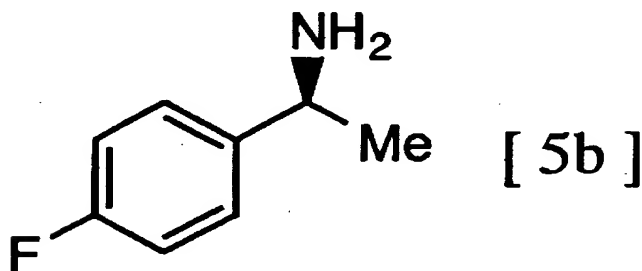
【0101】

【参考例1】 パラーフルオロ体／加水素分解 (表-1、run 2に対応)

メタノール 112.5 ml と酢酸 37.5 ml に、実施例5で製造した光学活性二級アミン (4b) の粗生成物 365 mg (1.50 mmol) と5%パラジウム／活性炭 (50重量%含水) 300.0 mg (Pdとして2重量%) を加え、水素圧を7 MPaに設定し、25℃で21時間攪拌した (反応終了時の内圧は3 MPa)。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0102】

【化30】



【0103】

で示される (S)-1-(パラフルオロフェニル)エチルアミン (5b) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラルGCにより決定し、それぞれ43%、a : b = 1 : 99、86% eeであった。

【0104】

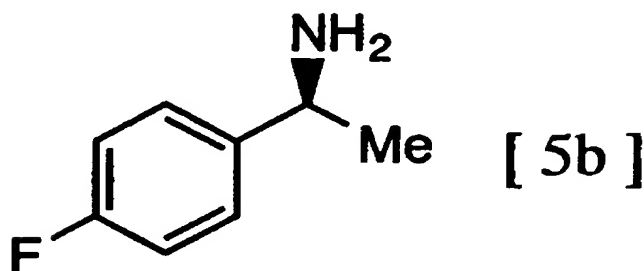
【参考例2】 パラーフルオロ体／加水素分解 (表-1、run 3に対応)

メタノール 112.5 ml と酢酸 37.5 ml に、実施例5で製造した光学

活性二級アミン (4b) の粗生成物 365 mg (1.50 mmol) と 5% パラジウム／活性炭 (50 重量% 含水) 300.0 mg (Pd として 2 重量%) を加え、水素圧を 7 MPa に設定し、25℃ で 21 時間攪拌した (反応終了時の内圧は 5.5 MPa)。反応終了液をセライト濾過、濃縮、真空乾燥し、下記式

【0105】

【化 31】



【0106】

で示される (S) - 1 - (パラフルオロフェニル) エチルアミン (5b) の粗生成物を得た。粗生成物の変換率、切断位置での選択性 (a : b) と光学純度は、キラル GC により決定し、それぞれ 72%、a : b = 1 : 99、86% ee であった。

【0107】

【発明の効果】

医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンを工業的に効率良く製造できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンを製造する方法を提供する。

【解決手段】

フルオロフェニルメチルケトンと光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することにより得られる光学活性イミンをハイドライド還元剤を用いて不斉還元することにより、光学活性二級アミンに変換し、該二級アミンを 4 0℃以上の加温下、金属換算で 0. 5 重量%以下のVIII族の金属触媒を用いて、2 M P a 以下の水素雰囲気下で加水素分解することにより、光学活性 1 - (フルオロフェニル) エチルアミンが高い光学純度で且つ高い化学純度で収率良く製造できる。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002200]

1. 変更年月日	1990年 8月24日
[変更理由]	新規登録
住 所	山口県宇部市大字沖宇部5253番地
氏 名	セントラル硝子株式会社